

Malattie Eredo-Degenerative ad Esordio Infantile

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE *definizione*

Definizione: Malattie per lo più ereditarie, a carattere progressivo, a prevalente -se non esclusivo- interessamento del Sistema Nervoso, secondarie ad una documentabile alterazione biochimica e/o genetica

Vanno distinte da altre forme geneticamente determinate, ma prive di carattere di progressività (e.g. sindromi neurocutanee, cromosomopatie)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Nosografia I

Gruppi di Malattie

Principali Meccanismi Patogenetici

Malattie Lisosomiali	-difetto enzimatico con accumulo di materiale endolisosomiale
Malattie Perossisomiali	-alterata biogenesi dei perossisomi -difetto enzimatico singolo
Malattie Mitocondriali	-difetti enzimatici della catena respiratoria del ciclo del piruvato del metabolismo della biotina -difetti di ossidazione degli acidi grassi -difetto di assemblaggio acidi nucleici (DNA mitocondriale)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Criteri per una Classificazione Multi-Assiale

Età d'Esordio	}	Criteri Clinici
Modalità d'Esordio		
Modalità Evolutive		
Principali Segni e Sintomi		
Modalità di Trasmissione Ereditaria		
Caratteristiche Neuroradiologiche	}	Criteri Ezio-Patogenetici
Caratteristiche Patologiche (biottiche)		
Caratteristiche Biochimico-Genetiche		

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

Criteri Clinici che depongono per la Diagnosi

Familiarità

Arresto Maturativo e Regressione

Modalità di Comparsa dei Segni Neurologici

Combinazione di Segni Neurologici e Coinvolgimento di Altri Sistemi

Progressività (declino delle funzioni neurologiche)

Ruolo di Fattori Esterni (febbre, infezioni, digiuno, ecc possono favorire l'estrinsecarsi delle manifestazioni cliniche)

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

Modalità di Trasmissione Ereditaria

Trasmissione Mendeliana

autosomica dominante

da espansione di triplette
mutazioni de novo

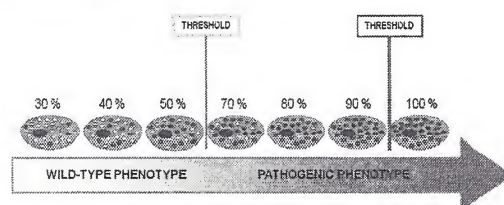
autosomica recessiva

legata all'X

Trasmissione Matrilineare

mitocondriale

eteroplasmia



ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Criteri per una Classificazione Multi-Assiale

Età d'Esordio Modalità d'Esordio Modalità Evolutive Principali Segni e Sintomi Modalità di Trasmissione Ereditaria	}	Criteri Clinici
Caratteristiche Neuroradiologiche Caratteristiche Patologiche (biottiche) Caratteristiche Biochimico-Genetiche	}	Criteri Ezio-Patogenetici

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Principali Segni Neurologici correlati all'Età d'Esordio

Forma	Età	Sintomatologia
neonatale	<1 mese	ipotonìa (epilessia)
infantile	1-12 mesi	epilessia
tardo-infantile	1-5 anni	disturbo del movimento atassia disturbo del visus epilessia
giovanile	5-12 anni	disturbo apprendimento decadimento cognitivo disturbo del comportamento epilessia disturbo del visus
giovane-adulta	>13-15 anni	decadimento cognitivo disturbo del comportamento epilessia disturbo del movimento

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

Valutazione Clinica Extra-Neurologica

<i>Generali</i>	<i>caratteristiche morfometriche della crescita</i>	
<i>Scheletro</i>	cranio	microcrania (decelerata crescita) macrocrania
	massiccio facciale colonna vertebrale ed ossa lunghe	dismorfismi deformazioni anomalie di struttura
<i>Altri Organi</i>	fegato rene cuore	epato(-spleno)megalia rene policistico cardiomegalia
	occhio	disturbi della conduzione cataratta, distrofia retinica, ecc

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

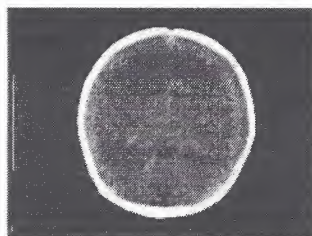
Caratteristiche Clinico-Diagnostiche alla Nascita
Suggestive di Encefalopatia Metabolica

Segni Clinici di Sospetto

ipotonia
anoressia e vomito
difficoltà di suzione e deglutizione
disturbo del ritmo respiratorio
alterazioni di coscienza
convulsioni
disturbo motilità oculare
anomalie oculari
cardiomiopatia

Esami di Laboratorio Indicativi

ketoacidosi
acidosi lattica
ipoglicemia
iperammoniemia
alcalosi respiratoria
alterazioni ematologiche



ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

Strumenti per la Valutazione Diagnostica

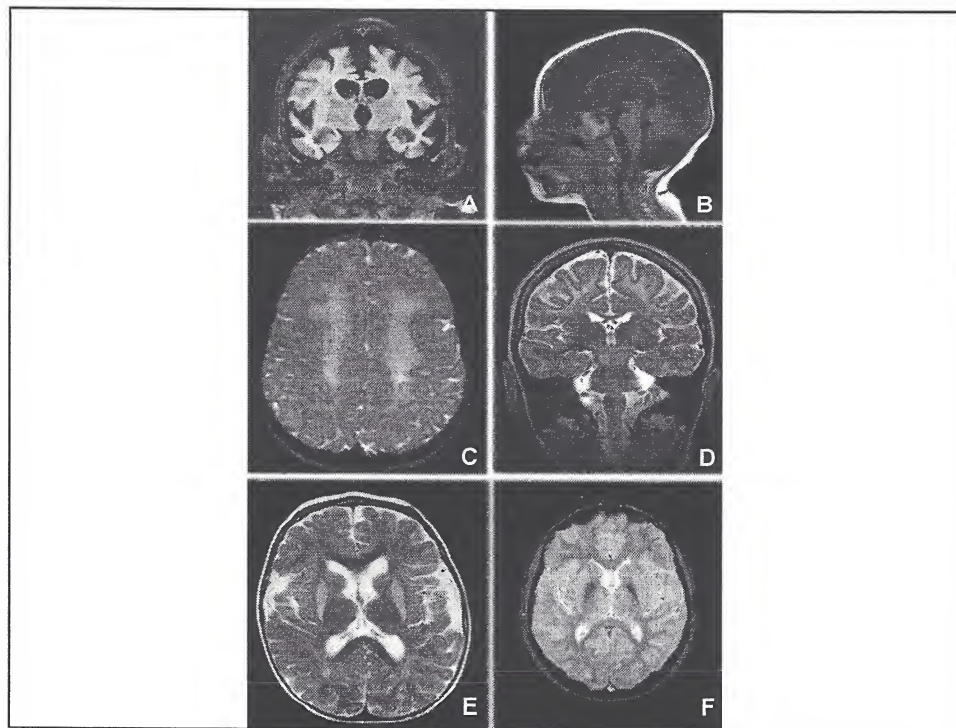
Raccolta Anamnestica	
Valutazione Clinica	Generale, Neurologica, Oftalmoscopica
Indagini Ematochimiche	
ECG, Ecoaddome	
Indagini Neurofisiologiche	EEG Potenziali Evocati (Elettroretinogramma)
Indagini Neuroradiologiche	RMN-convenzionale RMN-spettroscopica
Indagini Biochimiche	(su siero, plasma, liquor, tessuto muscolare, fibroblasti in cultura): - dosaggi enzimatici - dosaggio di specifiche molecole - identificazione di specifici metaboliti
Indagini Genetiche	- analisi mutazionale (sequenziamento, NGS)
Indagini Patologiche	- biopsia: muscolo cute pellet linfocitario

ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

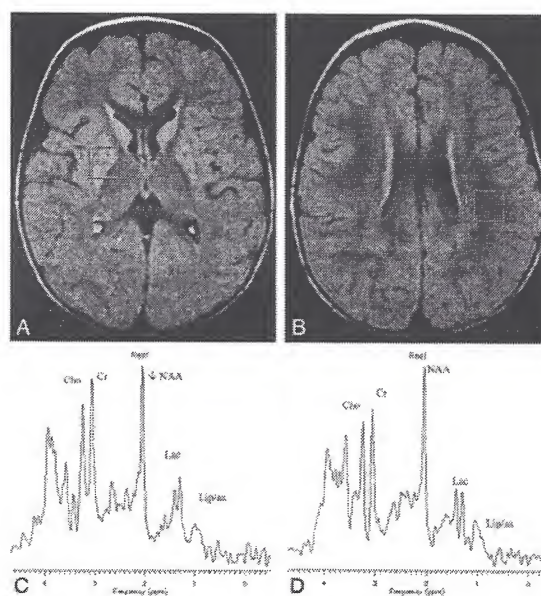
Strumenti per le Indagini Anatomo-Cliniche e Patologiche

Indagini Neuroradiologiche

- RMN convenzionale: -descrizione della topografia lesionale
 sostanza bianca e/o grigia
 nuclei grigi sotto-corticali
 cervelletto
 tronco encefalico
- descrizione qualitativa del quadro lesionale
 necrosi, cisti, gliosi, ecc
- RMN spettroscopica: -descrizione del profilo biochimico in sede di lesione
 (lattato, colina, NAA, ioni, ecc)



Leigh syndrome



ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE

Indagini Biottiche

Principali Riscontri

materiale d'accumulo lisosomiale

inclusi citoplasmatici

assoni distrofici

"fibre raggate", lipidi

inclusi neuronali

Tessuti Esaminati

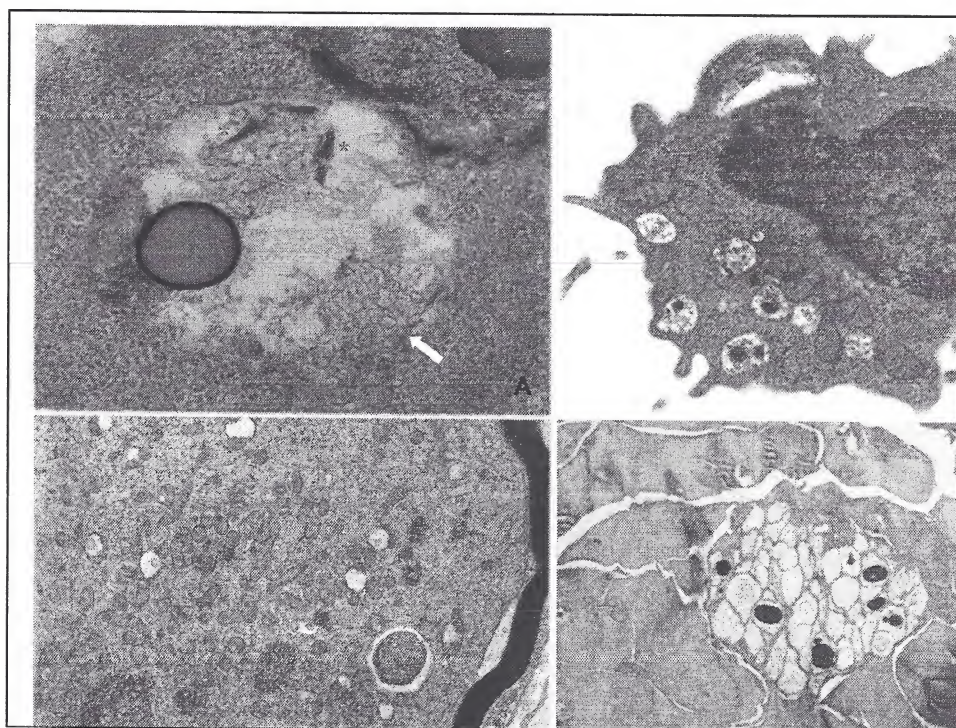
(cute, diverse popolazioni cellulari;
linfociti circolanti)

(cute, diverse popolazioni cellulari)

(cute, fibre nervose intradermiche)

(muscolo scheletrico)

(mucosa rettale, neuroni gangliari)



ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Strumenti per le Indagini Anatomo-Cliniche e Patologiche

Indagini Neuropatologiche (post-mortem)

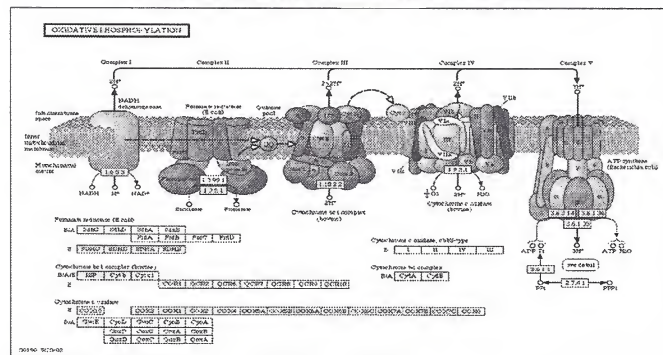
descrizione della topografia lesionale	sostanza grigia e/o bianca nuclei grigi sotto-corticali (striato) cervelletto tronco encefalico
descrizione qualitativa del quadro lesionale	necrosi, cavità cistiche, gliosi, materiale d'accumulo, ecc
analisi istopatologica del quadro lesionale (indagini biochimiche qualitative)	indagini istochimiche, immunoistochimiche

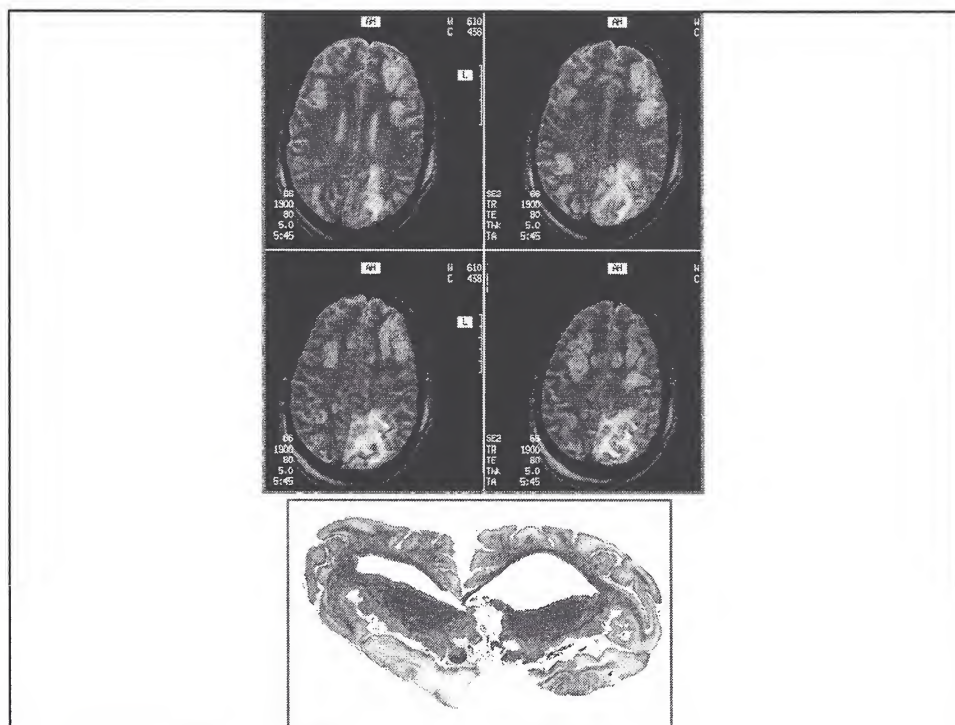
ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Nosografia I

<i>Gruppi di Malattie</i>	<i>Principali Meccanismi Patogenetici</i>
Malattie Lisosomiali	-difetto enzimatico con accumulo di materiale endolisosomiale
Malattie Perossisomiali	-alterata biogenesi dei perossisomi -difetto enzimatico singolo
Malattie Mitocondriali	-difetti enzimatici della catena respiratoria del ciclo del piruvato del metabolismo della biotina -difetti di ossidazione degli acidi grassi -difetto di assemblaggio acidi nucleici (DNA mitocondriale)

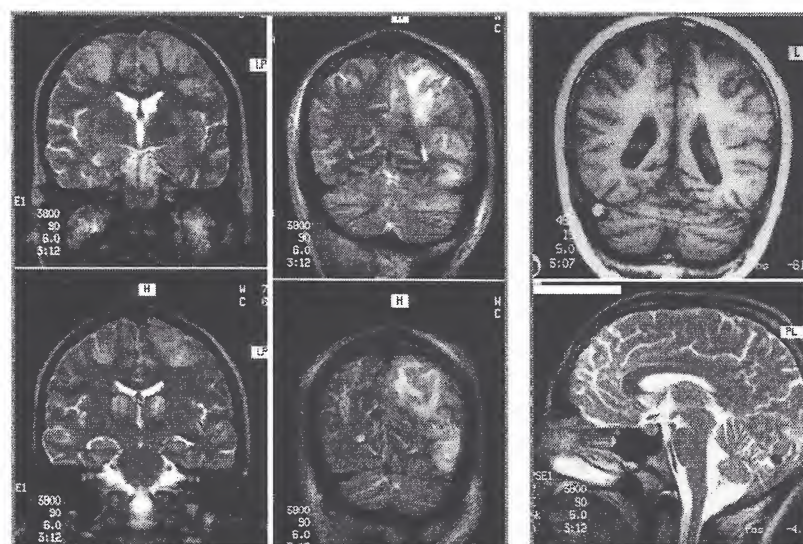
<i>Gruppi di Malattie</i>	<i>Principali Meccanismi Patogenetici</i>	<i>Principali Forme Morbose</i>
Malattie Lisosomiali	-difetto enzimatico con accumulo di materiale endolisosomiale: mucopolisaccaridi sfingolipidi sulfatidi glicoproteine ceroidi-lipofuscina	mucopolisaccaridosi gangliosidosi GM1 gangliosidosi GM2 malattia di Krabbe leucodistrofia metacromatica fucosidosi mannosidosi galattosialidosi ceroidi-lipofuscinosi (CLN1, CLN2, CLN10)
Malattie Perossisomiali	-alterata biogenesi dei perossisomi -difetto enzimatico singolo	sindrome di Zellweger m Refsum adrenoleucodistrofia
Malattie Mitochondriali	-difetti enzimatici della catena respiratoria del ciclo del piruvato del metabolismo della biotina -difetti di ossidazione degli acidi grassi -difetto di assemblaggio acidi nucleici (DNA mitocondriale)	MELAS, MERRF, sindrome di Kearns-Sayre, sindrome di Leigh sindrome di Leigh sindrome di Leigh deficit del ciclo della carnitina disturbi della β -ossidazione sindrome di Alpers

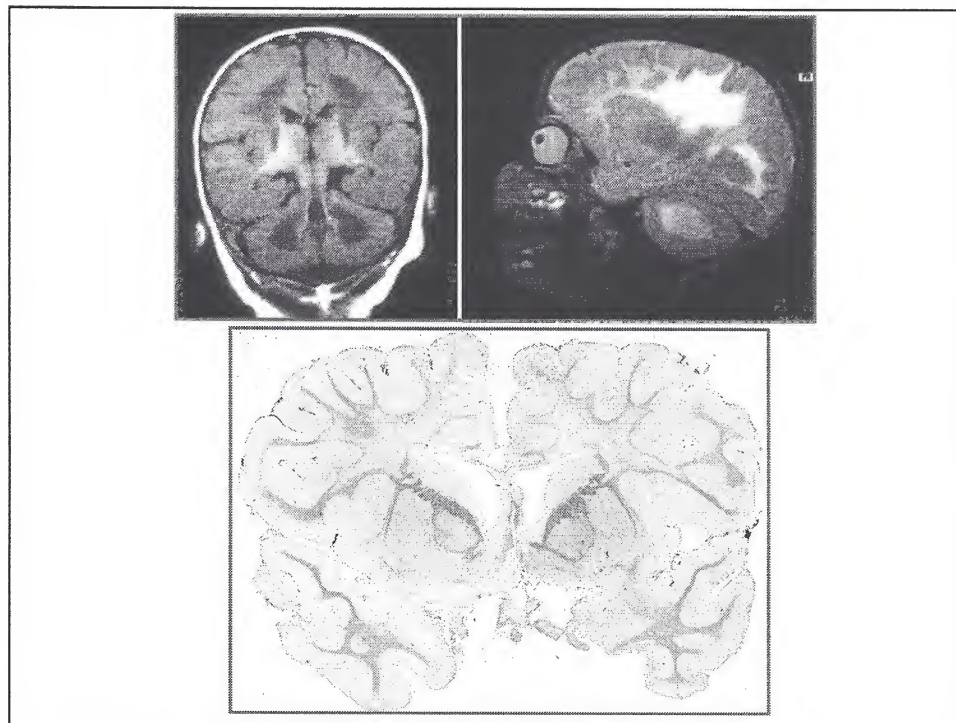
<i>Gruppi di Malattie</i>	<i>Principali Difetti Metabolici</i>	<i>Principali Forme Morbose</i>
Aminoacidopatie/ Acidurie Organiche	- difetto del catabolismo aminoacidico: Fenilalanina Aminoacidi Ramificati (leucina, valina, isoleucina) Lisina e Triptofano N-acetil-aspartato	Fenilchetonuria Malattia dello Sciroppo d'Aceiro Aciduria Metilmalonica Aciduria Propionica Aciduria Glutarica tipo I malattia di Canavan
Disturbi del Ciclo dell'Urea	- difetti nella biosintesi dell'Urea	Iperammoniemia Primaria
Disturbi del Metabolismo dei Neurotrasmettitori	- difetti del metabolismo delle monoamine - difetti del metabolismo del GABA - difetto del metabolismo della glicina	Distonia responsiva alla DOPA Dipendenza da Piridossina Iperplexia Familiare Iperglicinemia non Chetotica
Difetti Congeniti della Glicosilazione	- difetti di glicosilazione delle sialo-proteine	sindrome delle Proteine Deglicosilate (CDG)
Difetto del Metabolismo Intracellulare del Colesterolo	- blocco parziale della sintesi - difetto di esterificazione	sindrome di Smith-Lemli-Opitz malattia di Niemann-Pick tipo C
Disturbo del Metabolismo di Minerali	- Rame: mancato trasporto intracellulare accumulo intracellulare - Ferro: accumulo intracellulare	malattia di Menkes malattia di Wilson Distrofia Neuronale Infantile PANK





Sindrome di Alpers-Huttenlocher





Developmental Disorders of the White Matter

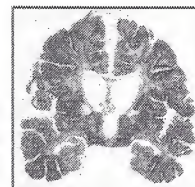
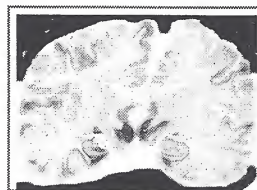
Pathological Issues

Myelin Degeneration Diseases

Metachromatic Leukodystrophy

Globoid Cell Leukodystrophy

Adrenoleukodystrophy



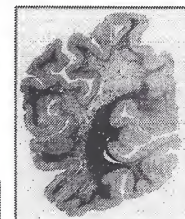
Hypo-Dysmyelinating Diseases

Alexander Disease

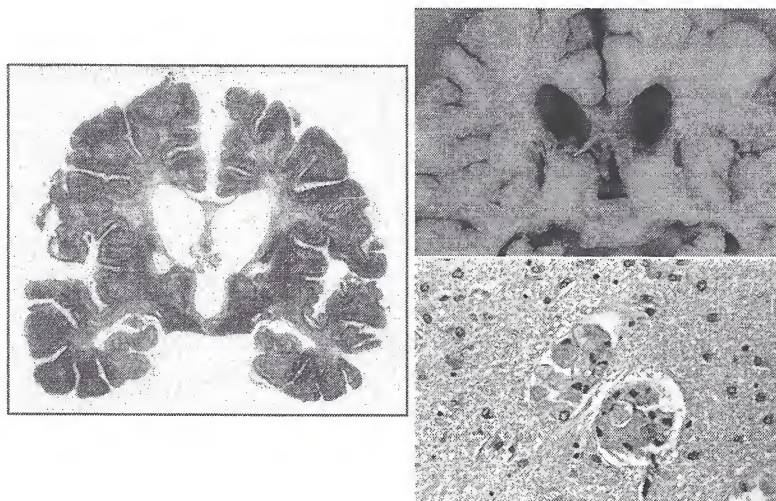
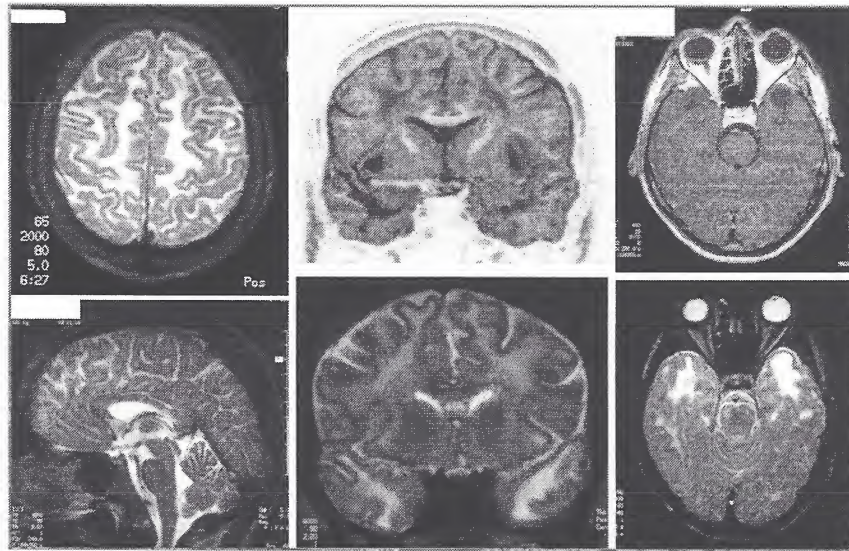
Leukoencephalopathy with Subcortical Cysts

Pelizaeus-Merzbacher Disease

Childhood Ataxia with diffuse CNS Hypomyelination (CACH)



Megalencephalic Leukoencephalopathy with Cysts



ENCEFALOPATIE EREDO-DEGENERATIVE
Strumenti per le Indagini Anatomo-Cliniche e Patologiche

Indagini Neuropatologiche (post-mortem)

descrizione della topografia lesionale	sostanza grigia e/o bianca nuclei grigi sotto-corticali (striato) cervelletto tronco encefalico
descrizione qualitativa del quadro lesionale	necrosi, cavità cistiche, gliosi, materiale d'accumulo, ecc
analisi istopatologica del quadro lesionale (indagini biochimiche qualitative)	indagini istochimiche, immunoistochimiche